ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 100 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
(Polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma
Relvar Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando l'uso di un medicinale di associazione (beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato:

- Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno".

BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva)
Relvar Ellipta è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo, FEV_1) <70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni
Una dose di Relvar Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno.
Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.
Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico.

Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un $beta_2$ agonista a breve durata d'azione.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un $beta_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di Relvar Ellipta 92/22 microgrammi. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con Relvar Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma.

I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedono una dose più alta di corticosteroide inalatorio in associazione con un $beta_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con Relvar Ellipta 184/22 microgrammi.

I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di Relvar Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno.

Bambini di età inferiore ai 12 anni:

La sicurezza e l'efficacia di Relvar Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma.
Non ci sono dati disponibili.

BPCO

Adulti di età maggiore o uguale a 18 anni:
Una inalazione di Relvar Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno.

Relvar Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 microgrammi rispetto alla dose da 92/22 microgrammi e vi è invece un potenziale aumento del rischio di polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 16-17 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Relvar Ellipta nella popolazione pediatrica nell'indicazione BPCO.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni)
In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi.
Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Relvar Ellipta è solo per uso inalatorio.

Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.
La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico.

Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo.

Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire.

Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo.

L'inalatore Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata.

Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose.

Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso".

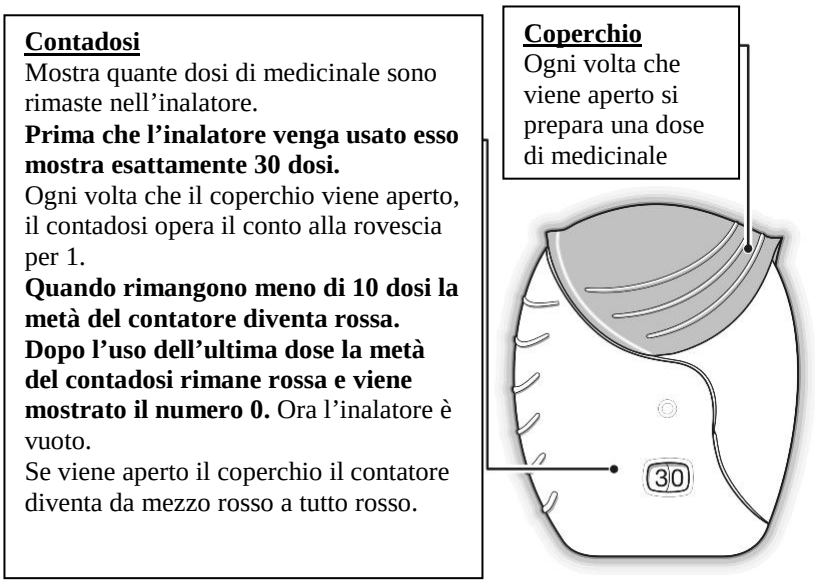
La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura.

Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore Ellipta da 14 dosi.

Istruzioni per l'uso

1. **Leggere di seguito prima di iniziare**

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata.
Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.


Contadosi
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa.
Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.
Coperchio
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale
30

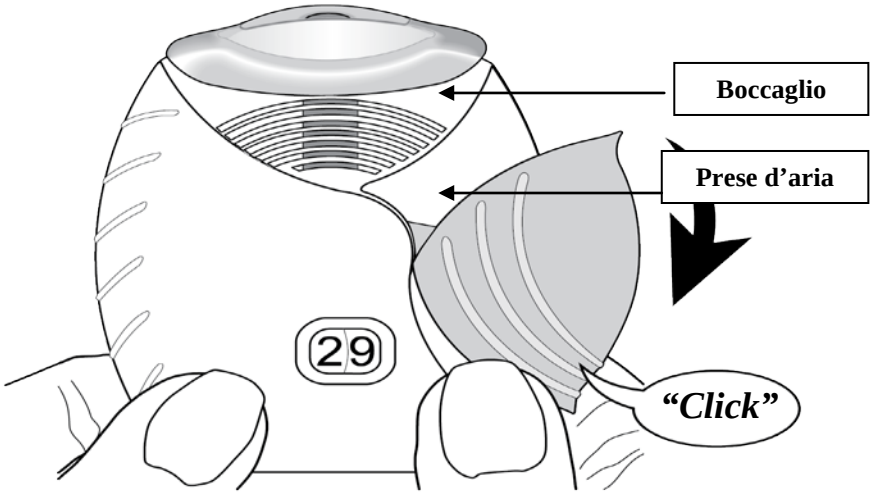
2. **Come preparare una dose**

Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.

Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile.

Non espirare nell'inalatore.

Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).

- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

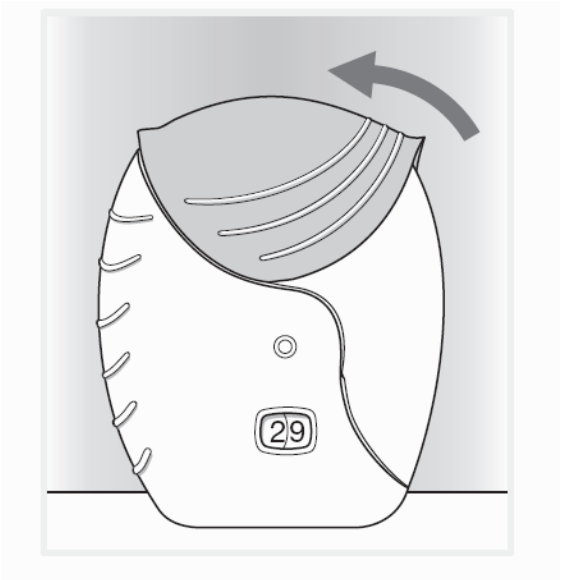
4. Chiudere l’inalatore e risciacquare la bocca

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio.

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.

Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore.

In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Peggioramento della malattia

Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico.

I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma o BPCO senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi.

Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradosso

Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. Relvar Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Effetti cardiovascolari

Con l'uso di farmaci simpaticomimetici, compreso Relvar Ellipta, possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli . Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli di potassio sierico.

Pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini).

Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate.

Iperglicemia

Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo

deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito.

La polmonite nei pazienti con BPCO
Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poichè le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m^2 ed i pazienti con un FEV_1 (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite.
Relvar Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria.

Interazione con beta-bloccanti

I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso.

Interazione con gli inibitori del CYP3A4
Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4.

È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'$AUC_{(0-24)}$ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-

somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-\tau)}$ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai $beta_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF.

Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina
Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato.

Medicinali simpaticomimetici
La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. Relvar Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga azione.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza.

La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento
Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e $beta_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 a <1/10); non comune (≥ 1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * Infezioni delle via aeree superiori Bronchite Influenza Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
Patologie cardiache	Extrasistole Palpitazioni Tachicardia	Non comune Rara Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite Dolore orofaringeo Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia	Molto comune Comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mal di schiena Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate'

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Polmonite

In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per una polmonite seria i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 versus 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo.

Fratture
In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi Relvar Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi Relvar Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento Relvar Ellipta e vilanterolo.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi
Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta$_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento
Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio.

Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo.

Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10

Meccanismo d’azione

Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta$_2$ a lunga durata d’azione).

Effetti farmacodinamici

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell’infiammazione).

Vilanterolo trifenatato

Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta$_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d’azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L’aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l’inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell’ipersensibilità immediata.

Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta$_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare delle cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell’attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell’asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195].

Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti e la media ponderata del FEV_1 seriale, nell’arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 Una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	193mL p<0,001 (108, 277)	210mL p <0.001 (127, 294)	36mL p = 0,405 (-48, 120)	172mL p <0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV_1 seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	136mL p = 0,048 (1, 270)	206mL p = 0,003 (73, 339)	116mL p = 0,06 (-5, 236)	302mL p <0,001 (178, 426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	11,7% p <0,001 (4,9, 18.4)	6,3% p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p <0,001 (4,3, 16.8)	19,3% p <0,001 (13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	8,4% p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9% p = 0,137 (-1,6, 11,3	12,1% p <0,001 (6,2, 18,1)	18,0% p <0,001 (12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	33.5 L/min p <0,001 (22,3, 41,7)	32.9 L/min p <0,001 (24,8, 41,1)	14.6 L/min p <0,001 (7,9, 21,3)	33.3 L/min p <0,001 (26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	30,7 L / min p <0,001 (22,5, 38,9)	26.2 L / min p <0,001 (18,0, 34,3)	12.3 L / min p <0,001 (5,8, 18,8)	28.2 L/min p <0,001 (21,7, 34,8)

**FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo*

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n = 1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa di asma che richiedesse corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV_1 predetto.

Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazioni per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603,

0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p = 0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7 $\leq$ 0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 1,23, 1,82).

Studi verso combinazioni di salmeterolo/fluticasone propionato (FP)
In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV_1 (0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,162). Per quanto riguarda il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; (la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p = 0,485).
Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche.

Fluticasone furoato in monoterapia
Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n = 114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n = 114] contro placebo [n = 115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV_1 predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) e 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p <0,001) e del 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p <0,001), rispettivamente, rispetto al placebo.

Studio di stimolazione con allergeni
L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126),a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV_1 seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con

l’allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante stimolazione con metacolina.

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva
Il programma di sviluppo clinico della BPCO includeva uno studio randomizzato e controllato a 12 settimane (HZC113107), due studi di 6 mesi (HZC112206, HZC112207) e due studi (HZC102970, HZC102871) di un anno randomizzati e controllati in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi comprendevano misure di funzionalità polmonare, dispnea e di riacutizzazioni moderate e gravi.

Studi a sei mesi
HZC112206 e HZC112207 erano studi a 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo che hanno confrontato l'effetto della combinazione con vilanterolo e del FF in monoterapia e placebo. HZC112206 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi [n = 206] e fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=206] rispetto a FF 92 microgrammi [n=206], vilanterolo 22 microgrammi [n = 205] e placebo [n = 207], tutti somministrati una volta al giorno. HZC112207 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=204] e fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi [n = 205] rispetto a FF 92 microgrammi [n=204], FF 184 microgrammi [n = 203] e vilanterolo 22 microgrammi [n=203] e placebo [n = 205], tutti somministrati una volta al giorno.

Tutti i pazienti dovevano avere avuto una storia di fumatore di almeno 10 pack-years; un rapporto FEV_1/FVC post-salbutamolo minore o uguale a 0,70; un FEV_1 post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e allo screening un punteggio della dispnea secondo il Modified Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 (scala 0-4). Allo screening, il FEV_1 medio pre-broncodilatatore era di 42,6% e il predetto di 43.6%, e la reversibilità media era di 15.9% e 12% negli studi HZC112206 e HZC112207, rispettivamente. Gli endpoints co-primari in entrambi gli studi erano la media ponderata del FEV_1 da zero a 4 ore post-dose al giorno 168 e la variazione rispetto al basale del FEV_1 pre-dose al giorno 169.

In un'analisi integrata di entrambi gli studi, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. Al giorno 169 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno aumentato la media corretta del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 129 mL (95% IC: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (95% IC: 46, 121mL, p<0.001) rispettivamente in confronto al placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato il FEV_1 pre-broncodilatatore e pre-dose di 46 ml rispetto al vilanterolo (95% CI: 8, 83ml, p = 0,017). Al giorno 168 fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno incrementato la media corretta del FEV_1 medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 193 mL (IC 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e di 145 mL (95% IC: 108, 181 mL, p<0,001), rispettivamente, in confronto a placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato la media corretta del FEV_1 medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 148 mL rispetto a FF in monoterapia (95% IC: 112, 184 mL, p<0,001).

Studi a 12 mesi
Gli studi HZC102970 e HZC102871 erano della durata di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che hanno messo a confronto l'effetto di fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi con vilanterolo 22 microgrammi, tutti somministrati una volta

al giorno, al tasso annuo di riacutizzazioni moderate / gravi in soggetti con BPCO, con una storia di fumatore di almeno 10 pack-years e un rapporto FEV_1/FVC post-salbutamolo inferiore o uguale a 0,70 ed un FEV_1 post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e una storia documentata ≥1 riacutizzazione di BPCO che ha richiesto antibiotici e/o corticosteroidi per via orale o ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti alla visita 1. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi. Riacutizzazioni moderate/gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o di ricovero in ospedale. Entrambi gli studi avevano 4 settimane di run-in durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio in cieco per 52 settimane. Prima del run-in, i soggetti dovevano interrompere la terapia con i precedenti farmaci per la BPCO tranne broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era consentito l'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria ($beta_2$-agonisti e anticolinergici), combinazione di ipratropio/salbutamolo, $beta_2$-agonisti per via orale, e preparazioni a base di teofillina. I corticosteroidi orali e gli antibiotici erano concessi per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti hanno utilizzato salbutamolo “al bisogno” in tutti gli studi per tutta la loro durata.

I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno ha come risultato un tasso annuo inferiore di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO rispetto a vilanterolo (Tabella 2).

Tabella 2: Analisi dei tassi di riacutizzazione dopo 12 mesi di trattamento

Endpoint	HZC102970		HZC102871		HZC102970 e HZC102871 integrati	
	Vilanterolo (n=409)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=409)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=403)	Vilanterolo (n=818)	fluticasone furoato / vilanterolo 92/22 (n=806)
Riacutizzazioni moderate e gravi						
Tasso annuale medio corretto	1,14	0,90	1,05	0,70	1,11	0,81
Rapporto vs VI 95% IC Valore di p % di riduzione (95% IC)		0,79 (0,64,0,97) 0,024 21 (3,36)		0,66 (0,54, 0,81) <0,001 34 (19,46)		0,73 (0.63, 0,84) <0,001 27 (16,37)
Differenza assoluta in numero per anno vs VI (95% IC)		0,24 (0,03, 0,41)		0,36 (0,20, 0,48)		0,30 (0,18, 0,41)
Tempo alla prima riacutizzazione: Hazard ratio (95% IC) % Riduzione del rischio% Valore di p		0,80 (0,66, 0,99) 20 0,036		0,72 (0,59, 0,89) 28 0,002		0,76 (0,66, 0,88) 24 p<0,001

In una analisi integrata degli studi HZC102970 e HZC1 02871 alla settimana 52, è stato osservato nel confronto tra il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi versus vilanterolo 22 microgrammi un miglioramento nella media corretta del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) (42 mL 95% IC: 0,019, 0,064, p<0,001). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi).

Complessivamente, in entrambi gli studi combinati 2.009 pazienti (62%) avevano storia/fattori di rischio cardiovascolare allo screening. L'incidenza di storia/fattori di rischio cardiovascolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento con pazienti che soffrivano più comunemente di ipertensione (46%), seguita da ipercolesterolemia (29%) e diabete mellito (12%). Effetti simili nella riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi sono stati osservati in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con una storia/fattori di rischio cardiovascolare, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha determinato un tasso significativamente inferiore di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi rispetto a vilanterolo (media corretta dei tassi annui di 0,83 e 1,18, rispettivamente, riduzione del 30% (IC 95%: 16,42%, p <0,001). Miglioramenti sono stati osservati anche in questo sottogruppo alla settimana 52 quando si confronta il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi vs. vilanterolo 22 microgrammi nella media corretta del FEV_1 (pre-broncondilatatore e pre-dose) (44 mL 95% IC: 15,73 mL, (p=0,003)).

Studi verso le combinazioni salmeterolo/fluticasone propionato (FP)
In uno studio di 12 settimane (HZC113107) nei pazienti con BPCO sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno al mattino che salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti rispetto al basale nella funzione polmonare. Gli incrementi medi corretti del trattamento rispetto al basale nel FEV_1 come media ponderata nelle 0-24 h di 130 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 108 mL (salmeterolo/FP) hanno dimostrato un miglioramento complessivo della funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza media corretta del trattamento di 22 mL (95% IC: -18, 63mL) tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,282). La variazione media corretta rispetto al basale nel FEV_1 al giorno 85 era 111 mL nel gruppo fluticasone furoato / vilanterolo e 88 mL nel gruppo salmeterolo/FP; la differenza di 23 mL tra i gruppi di trattamento (95% IC: -20, 66) non era clinicamente significativa o statisticamente significativa (p = 0,294).
Non è stato condotto alcuno studio comparativo rispetto a salmeterolo/FP rispetto altri broncodilatatori di uso consolidato e allo scopo di confrontarne gli effetti sulle riacutizzazioni della BPCO.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all’assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente.
Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica.
Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l’esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4.
Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1- e β_2-agonista.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine.

In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (>65 anni)

Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma.

Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica.
Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata.

Compromissione renale
Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta$_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi.

Compromissione epatica
A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose-normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C).

A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C).

Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani.

Altre popolazioni speciali
Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.
Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato nei soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO.

Sesso, peso e Indice di massa corporea (BMI)
Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (*Body Mass Index*, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine).

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine).

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta$_2$-agonisti.. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità.

Genotossicità e cancerogenicità

Fluticasone furoato
Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato
Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo.

Coerentemente con le evidenze di altri beta$_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Tossicità riproduttiva

Fluticasone furoato
Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato
Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta$_2$ agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.
Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio.
Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi.

L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla con 3 inalatori x 30 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS , Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002

EU/1/13/886/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>
<{GG/MM/AAAA}>
<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità in contenitore monodose di 200 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, in contenitore monodose
(Polvere per inalazione).

Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma

Relvar Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione ($beta_2$-agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria):

- Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e $beta_2$ agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno".

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Asma

Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni
Una dose di Relvar Ellipta da 184/22 microgrammi una volta al giorno.
Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di Relvar Ellipta.
Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico.

Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta$_2$ agonista a breve durata d'azione.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta$_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di Relvar Ellipta 92/22. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con Relvar Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma.

I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi.

Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano una dose più alta di corticosteroide inalatorio in combinazione con un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con Relvar Ellipta 184/22 microgrammi.

La dose massima raccomandata è Relvar Ellipta 184/22 microgrammi una volta al giorno.

I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di Relvar Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno.

Bambini di età inferiore ai 12 anni:
La sicurezza e l'efficacia di Relvar Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma.
Non ci sono dati disponibili.

Popolazioni speciali
Pazienti anziani (>65 anni)
In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale
In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia C_{max} che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi.
Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Relvar Ellipta è solo per uso inalatorio.

Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora.
La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico.

Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo.

Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire.

Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo-passo.

L'inalatore Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata.
Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose.

Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio va eliminato dopo la prima apertura.

Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore Ellipta da 14 dosi.

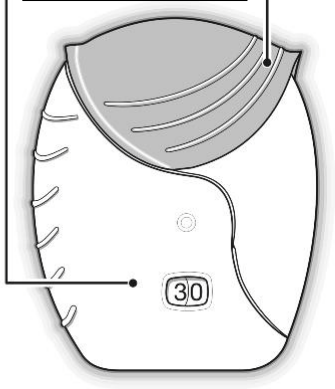
Istruzioni per l'uso

1. **Leggere di seguito prima di iniziare**

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata.
Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

Contadosi
Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

Coperchio
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale



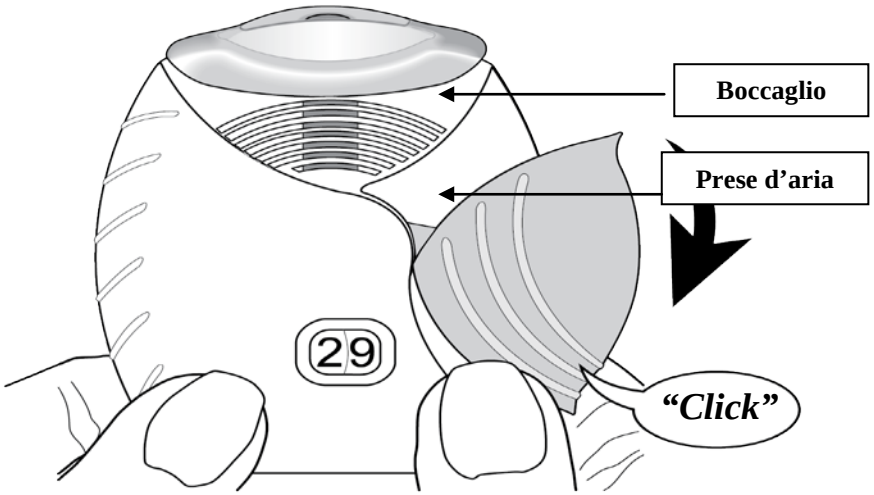
2. Come preparare una dose

Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose. Non agitare l'inalatore.

Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un '**click**'.

Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il '**click**', l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



3. Come inalare il medicinale

Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile.

Non espirare nell’inalatore.

Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).

• Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
• Espirare lentamente e delicatamente.

Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

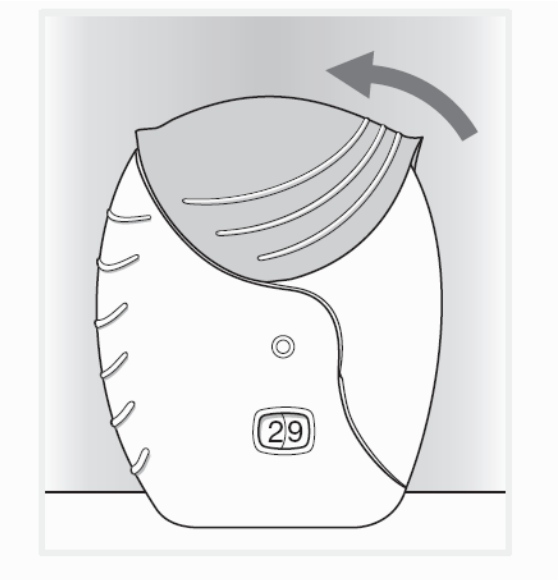
4. Chiudere l’inalatore e risciacquare la bocca

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio.

Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.

Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore.

In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.



4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Peggioramento della malattia

Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell’asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico.

I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi.

Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con Relvar Ellipta.

Broncospasmo paradosso

Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. Relvar Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

Effetti cardiovascolari

Con l’uso di farmaci simpaticomimetici compreso Relvar Ellipta possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari o anomalie del ritmo cardiaco, tireotossicosi, ipokaliemia non corretta o pazienti predisposti ad avere bassi livelli di potassio sierico.

Pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2).

Effetti sistemici dei corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini).

Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate.

Iperglicemia

Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo dove essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito.

La polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poichè le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m^2 ed i pazienti con un FEV_1 (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite.
Relvar Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria.

Interazione con beta-bloccanti

I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$ -adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso.

Interazione con gli inibitori del CYP3A4
Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4.

È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'$AUC_{(0 - 24)}$ e la C_{max} del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-\tau)}$ di vilanterolo e la C_{max} in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai $beta_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF.

Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina

Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato.

Medicinali simpaticomimetici

La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. Relvar Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga azione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza.

La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta$_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenze. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$);molto raro ($<1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione (i) avversa (e)	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Polmonite * Infezioni delle via aeree superiori Bronchite Influenza Candidiasi della bocca e della gola	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria	Rara
Patologie del sistema nervoso	Emicrania	Molto comune
	Extrasistole Palpitazioni Tachicardia	Non comune Rara Rara
	Nasofaringite Dolore orofaringeo Sinusite Faringite Rinite Tosse Disfonia	Molto comune Comune
	Dolore addominale	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Fratture **	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Comune

*, ** Vedere di seguito 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate'

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Polmonite

In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per una polmonite seria i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 versus 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo .

Fratture

In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi Relvar Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi Relvar Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento Relvar Ellipta e vilanterolo.

In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta$_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio.

Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo.

Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10

Meccanismo d’azione

Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta$_2$ a lunga durata d’azione).

Effetti farmacodinamici

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell’infiammazione).

Vilanterolo trifenatato

Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta$_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d’azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L’aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l’inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell’ipersensibilità immediata.

Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta$_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare di cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell’attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell’asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO.

Efficacia e sicurezza clinica

Asma

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato / vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92 / 22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195].

Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti e la media ponderata del FEV_1 seriale, nell’arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario

potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1 - Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829

Studio No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi)	FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno	FF/VI 184/22 Una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno	FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno
Variazione rispetto al basale del FEV_1 (pre- broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	193mL p<0,001 (108, 277)	210mL p <0.001 (127, 294)	36mL p = 0,405 (-48, 120)	172mL p <0,001 (87, 258)
Media ponderata del FEV_1 seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	136mL p = 0,048 (1,270)	206mL p = 0,003 (73, 339)	116mL p = 0,06 (-5, 236)	302mL p <0,001 (178,426)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia **rescue**				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	11,7% p <0,001 (4,9, 18,4)	6,3% p = 0,067 (-0,4, 13,1)	10,6% p <0,001 (4,3, 16,8)	19,3% p <0,001 (13,0, 25,6)
Variazione rispetto al basale nella percentuale dei periodi di 24 ore senza sintomi				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	8,4% p = 0,010 (2,0, 14,8)	4,9% p = 0,137 (-1,6, 11,3	12,1% p <0,001 (6,2, 18,1)	18,0% p <0,001 (12,0, 23,9)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	33.5 L/min p <0,001 (22,3, 41,7)	32.9 L/min p <0,001 (24,8, 41,1)	14.6 L/min p <0,001 (7,9, 21,3)	33.3 L/min p <0,001 (26,5, 40,0)
Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano				
Differenza tra i trattamenti Valore di P (95% IC)	30,7 L / min p <0,001 (22,5, 38,9)	26.2 L / min p <0,001 (18,0, 34,3)	12.3 L / min p <0,001 (5,8, 18,8)	28.2 L/min p <0,001 (21,7, 34,8)

**FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo*

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n = 1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa dell'asma che richiedeva corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del FEV_1 predetto.

Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0.642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92

microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazione per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p = 0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel FEV_1 pre-dose da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7 $\leq$ 0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p <0,001 95% IC 1,23, 1,82).

Studi verso combinazioni di salmeterolo / fluticasone propionato (FP)

In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il FEV_1(0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p = 0,162). Per quanto riguarda il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo / FP una variazione di 300 mL; (la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p = 0,485).
Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche.

Fluticasone furoato in monoterapia

Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n = 114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n = 114] contro placebo [n = 115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del FEV_1 predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il FEV_1 (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0.009) 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0.011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p <0,001) e 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p <0.001), rispettivamente, rispetto al placebo.

Studio di stimolazione con allergeni

L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover

(HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV_1 seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante test di stimolazione con metacolina.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Relvar Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato / vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone.

Distribuzione

In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente.
Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica.
Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite.

Biotrasformazione

Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4.
Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività β_1 e β_2-agonista.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine.

In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21, 3 ore nei soggetti con BPCO.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (> 65 anni)

Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma.

Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la C_{max} è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica.
Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata.

Compromissione renale

Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta$_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani.

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale.

Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi.

Compromissione epatica

A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose-normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C).

A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato / vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo (C_{max} e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C).

Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani.

Altre popolazioni speciali

Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la C_{max} del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa C_{max} superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca.
Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato per i soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO.

Sesso, peso e Indice di massa corporea (BMI)

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (*Body Mass Index*, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine).

Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine).

Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta$_2$-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità.

Genotossicità e cancerogenicità

Fluticasone furoato

Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Vilanterolo trifenatato
Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo.

Coerentemente con le evidenze di altri beta$_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

Tossicità riproduttiva

Fluticasone furoato

Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.

*Vilanterol*o *trifenatato*

Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta$_2$ agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC.
Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Validità durante l’utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio.
Scrivere la data in cui l’inalatore deve essere eliminato sull’etichetta nell’apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l’inalatore è stato estratto dal vassoio.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile.

L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi.

L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile.

Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla di 3 inalatori x 30 dosi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS , Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>
<{GG/MM/AAAA}>
<{GG mese AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Hertfordshire SG12 0DJ
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Termine**
Presentazione della relazione finale sullo studio interventistico post-autorizzativo sulla sicurezza per indagare ulteriormente il rischio di polmonite con Relvar Ellipta rispetto ad altri ICS / LABA FDC nel trattamento della BPCO, secondo un protocollo approvato dal Comitato.	31 Dicembre 2016
Presentazione della relazione finale sullo studio interventistico post-autorizzativo sulla sicurezza per indagare ulteriormente il rischio di polmonite con Relvar Ellipta rispetto ad altri ICS / LABA FDC nel trattamento dell'asma, secondo un protocollo approvato dal Comitato.	30 Giugno 2018

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO (SOLO CONFEZIONI SINGOLE E CONFEZIONE MULTIPLA)

92/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

fluticasone furoato/vilanterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre lattosio e magnesio stearato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, in contenitore monodose.
1 inalatore da 14 dosi
1 inalatore da 30 dosi
Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30) dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio
UNA VOLTA AL GIORNO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO ESTERNO (SOLO CONFEZIONI SINGOLE E CONFEZIONE MULTIPLA)

184/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose fluticasone furoato/vilanterolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre lattosio e magnesio stearato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, in contenitore monodose .
1 inalatore da 14 dosi
1 inalatore da 30 dosi
Confezione multipla: 90 (3 confezioni da 30) dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio
UNA VOLTA AL GIORNO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO ESTERNO

ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX – SOLO CONFEZIONE MULTIPLA)

92/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

fluticasone furoato/vilanterolo

2. DICHIARAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre lattosio e magnesio stearato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 inalatore da 30 dosi
Appartiene ad una confezione multipla, da non vendersi separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso inalatorio
UNA VOLTA AL GIORNO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

relvar ellipta 92:22

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO ESTERNO ASTUCCIO INTERMEDIO (SENZA BLUE BOX – SOLO CONFEZIONE MULTIPLA)

184/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose fluticasone furoato/vilanterolo

2. DICHIARAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna dose rilasciata contiene 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre lattosio e magnesio stearato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 inalatore da 30 dosi
Appartiene ad una confezione multipla, da non vendersi separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso inalatorio
UNA VOLTA AL GIORNO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/886/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

relvar ellipta 184:22

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL VASSOIO

92/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 92 microgrammi//22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

fluticasone furoato/vilanterolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo GSK

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Non aprire fino quando non si è pronti per inalare
Validità durante l'uso: 6 settimane

14 dosi
30 dosi

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DEL VASSOIO

184/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Relvar Ellipta 184 microgrammi//22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose fluticasone furoato/vilanterolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo GSK

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Non aprire fino quando non si è pronti per inalare
Validità durante l'uso: 6 settimane

14 dosi
30 dosi

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISPOSITIVO

92/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione
fluticasone furoato/vilanterolo

Uso inalatorio

2. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane

Eliminare entro:

3. NUMERO DI LOTTO

Lotto

4. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

14 dosi
30 dosi

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISPOSITIVO

184/22 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione
fluticasone furoato/vilanterolo
Uso inalatorio

2. DATA DI SCADENZA

SCAD.
Validità durante l'uso: 6 settimane
Eliminare entro:

3. NUMERO DI LOTTO

Lotto

4. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

14 dosi
30 dosi

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Relvar Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose
Relvar Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, in contenitore monodose

Fluticasone furoato/vilanterolo

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Che cos'è Relvar Ellipta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Relvar Ellipta
3. Come usare Relvar Ellipta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Relvar Ellipta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni passo-passo

1. Che cos'è Relvar Ellipta e a cosa serve

Relvar Ellipta contiene due principi attivi: il fluticasone furoato ed il vilanterolo. Sono disponibili due diversi dosaggi di Relvar Ellipta: fluticasone furoato 92 microgrammi/vilanterolo 22 microgrammi e fluticasone furoato 184 microgrammi/vilanterolo 22 microgrammi.

Il dosaggio da 92/22 microgrammi viene utilizzato per il normale trattamento della malattia polmonare cronico-ostruttiva (**BPCO**) negli adulti e dell'**asma** negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni.

Il dosaggio da 184/22 microgrammi è usato per trattare l'**asma** in adulti e adolescenti di età maggiore o uguale ai 12 anni.

Relvar Ellipta deve essere usato tutti i giorni e non solo quando si hanno problemi respiratori o altri sintomi di BPCO e asma. Non deve essere usato per alleviare un attacco improvviso di mancanza di respiro o affanno. Se si verifica questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).

Il fluticasone furoato appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati corticosteroidi, spesso chiamati semplicemente steroidi. I corticosteroidi riducono l'infiammazione. Essi riducono il gonfiore e

l’irritazione nei piccoli passaggi per l’aria nei polmoni e così gradualmente alleviano i problemi di respirazione. I corticosteroidi inoltre aiutano a prevenire gli attacchi di asma e di aggravamento della BPCO.

Il vilanterolo appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati broncodilatatori a lunga durata di azione. Esso rilassa i muscoli dei piccoli passaggi per l’aria nei polmoni. Questo aiuta ad aprire le vie respiratorie e rende più facile per l'aria entrare ed uscire dai polmoni. Quando viene assunto regolarmente, aiuta i piccoli passaggi per l'aria a rimanere aperti.

Quando si prendono queste due sostanze attive regolarmente, esse aiutano a controllare le difficoltà respiratorie più dei due medicinali assunti singolarmente.

L'**asma** è una malattia dei polmoni grave e con un decorso a lungo termine, dove i muscoli che circondano le vie aeree più piccole si restringono (*broncocostrizione*) e diventano gonfi e irritati (*infiammazione*). I sintomi vanno e vengono ed includono dispnea, respiro sibilante, senso di costrizione toracica e tosse.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una grave malattia dei polmoni a lungo termine in cui le vie respiratorie si infiammano e si ispessiscono. I sintomi includono mancanza di respiro, tosse, fastidio al torace e tosse con muco. Relvar Ellipta ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni dei sintomi della BPCO.

2 . Cosa deve sapere prima di usare Relvar Ellipta

Non usi Relvar Ellipta
- Se è allergico al fluticasone furoato, al vilanterolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se pensa che questo si applichi anche a lei, **non utilizzi Relvar Ellipta** prima di aver consultato il medico.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di utilizzare Relvar Ellipta:
- se ha una **malattia del fegato**, poiché è più probabile avere effetti indesiderati. Se ha una malattia del fegato moderata o grave, il medico limiterà la sua dose al dosaggio più basso di Relvar Ellipta (92/22 microgrammi una volta al giorno).
- se ha **problemi di cuore** o di **pressione sanguigna alta**.
- se ha la tubercolosi (TB) del polmone, o qualsiasi infezione di vecchia data o non trattata.
- se ha una storia di diabete.
- se ha **problemi alla ghiandola tiroide**.
- se ha **poco potassio** nel sangue.

Si rivolga al medico prima di utilizzare questo farmaco se pensa che uno di questi casi la riguardi.

Difficoltà respiratorie immediate
Se la respirazione o i sibili respiratori peggiorano subito dopo l'utilizzo di Relvar Ellipta, **smetta di usarlo** e **cerchi assistenza medica** immediata.

Infezione del polmone
Se si utilizza il farmaco per la BPCO si può essere ad aumentato rischio di sviluppare un'infezione dei polmoni nota come polmonite. Vedere al paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati” per informazioni sui sintomi cui fare attenzione mentre si sta utilizzando questo medicinale. Informi il medico al più presto se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi.

Bambini e adolescenti
Il farmaco non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni per il trattamento dell'asma, o in bambini e adolescenti di ogni età per il trattamento della BPCO.

Altri medicinali e Relvar Ellipta
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influenzare il funzionamento di questo farmaco, o rendere più probabile che si abbiano effetti indesiderati.

Questi includono:
- beta-bloccanti, come il metoprololo, utilizzati per trattare la **pressione sanguigna alta** o **problemi cardiaci**.
- ketoconazolo, per il trattamento di **infezioni fungine**.
- Ritonavir, per il trattamento di **infezioni da HIV**.
- Agonisti beta$_2$–adrenergici a lunga durata d'azione, come il salmeterolo.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno di questi medicinali.

Gravidanza
Relvar Ellipta deve essere preso in considerazione per le donne in gravidanza solo se i benefici attesi superano i rischi.
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Allattamento
Non è noto se questo medicinale può passare nel latte materno. Pertanto un rischio per i neonati allattati al seno non può essere escluso.

Se sta allattando al seno, **consulti il medico** prima di prendere Relvar Ellipta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che questo medicinale influenzi la capacità di guidare o di usare macchinari.

Relvar Ellipta contiene lattosio
Se le è stata diagnosticata un'intolleranza ad alcuni zuccheri o alle proteine del latte, si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

3. Come usare Relvar Ellipta

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto usarne

Asma
La dose raccomandata per il trattamento dell'asma è una inalazione (92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo) una volta al giorno ogni giorno alla stessa ora.

In caso di asma grave, il medico può stabilire di prescriverle una inalazione del dosaggio più alto (184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo). Anche questa dose deve essere assunta una volta al giorno ogni giorno alla stessa ora.

BPCO
La dose raccomandata per il trattamento della BPCO è una inalazione (92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo) una volta al giorno ogni giorno alla stessa ora.

Il dosaggio più alto di Relvar Ellipta non è adatto per il trattamento della BPCO.

Usi Relvar Ellipta alla stessa ora ogni giorno poiché esso è efficace per 24 ore
È molto importante utilizzare questo medicinale ogni giorno, come indicato dal medico. Questo aiuterà a mantenersi liberi dai sintomi durante il giorno e la notte.

Relvar Ellipta non deve essere usato per alleviare un attacco improvviso di mancanza di respiro o affanno. Se ha questo tipo di attacco si deve utilizzare un inalatore ad azione rapida (come il salbutamolo).

Se sente di avere respiro corto e il respiro sibilante più spesso del normale, o se utilizza l'inalatore ad azione rapida più del solito, consulti il medico.

Come usare Relvar Ellipta
Vedere le “Istruzioni passo-passo” dopo il paragrafo 6 di questo foglio illustrativo per informazioni dettagliate.

Non è necessario preparare Relvar Ellipta in alcun modo speciale, nemmeno la prima volta che lo si usa.

Se i sintomi non migliorano
Se i sintomi (affanno, respiro sibilante, tosse) non migliorano o peggiorano, o se usa l'inalatore a rapida azione più spesso
contatti il medico al più presto.

Se usa più Relvar Ellipta di quanto deve
Se accidentalmente prende più Relvar Ellipta di quanto il medico abbia prescritto, si rivolga al medico o al farmacista. Può notare che il cuore batte più velocemente del solito, di sentirsi instabile o di avere un mal di testa.

Se ne ha usato di più rispetto alle istruzioni per un lungo periodo di tempo, è particolarmente importante che si rivolga al medico o al farmacista. Questo perché dosi elevate di Relvar Ellipta possono ridurre la quantità di ormoni steroidei prodotti naturalmente dal corpo.

Se dimentica di usare Relvar Ellipta
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. È sufficiente prendere la dose successiva alla solita ora.

Se diventa ansimante o senza fiato, o se si manifesta uno degli altri sintomi di un attacco d'asma, **utilizzare l’inalatore ad azione rapida** (ad es. salbutamolo), quindi consultare il medico.

Non smetta di usare Relvar Ellipta senza consiglio
Utilizzare questo medicinale per il tempo raccomandato dal medico. Esso sarà efficace fintantoché lo si utilizza. Non smetta a meno che il medico non lo consigli, anche se si sente meglio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche a Relvar Ellipta sono rare (possono interessare meno di 1 persona su 1000).

Se dopo aver assunto Relvar Ellipta ha uno dei seguenti sintomi **smetta di prendere questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**
- Eruzione cutanea (*orticaria*) o rossore
- Gonfiore, a volte del viso o della bocca (*angioedema*)
- Se ansima molto, tossisce o ha difficoltà respiratorie
- Sensazione improvvisa di debolezza o di intontimento (che potrebbe portare ad un collasso o a perdita di coscienza)

Difficoltà respiratorie immediate
Se la respirazione o il sibilo peggiorano subito dopo l'utilizzo di questo medicinale, **smetta di usarlo** e **cerchi assistenza medica** immediata.

Infezione dei polmoni (effetto indesiderato comune)
Informi il medico se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi, usando Relvar Ellipta - potrebbero essere sintomi di una infezione polmonare:
- febbre o brividi.
- aumento della produzione di muco, cambiamenti di colore del muco.
- aumento della tosse o aumento delle difficoltà respiratorie.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni
Possono riguardare **più di 1 persona su 10**:
- mal di testa
- raffreddore comune

Effetti indesiderati comuni
Possono riguardare **fino a 1 persona su 10**:
- chiazze in rilievo e dolenti in bocca o in gola causate da un'infezione fungina (*candidiasi*). Sciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo l'uso di Relvar Ellipta può contribuire a fermare lo sviluppo di questo effetto indesiderato.
- infiammazione dei polmoni (*bronchite*)
- infezione dei seni nasali o della gola
- influenza
- dolore e irritazione nella parte posteriore della bocca e della gola
- infiammazione dei seni paranasali
- prurito, naso che cola o chiuso
- tosse
- disturbi della voce
- indebolimento delle ossa che può causare fratture
- mal di stomaco

- mal di schiena
- temperatura elevata (*febbre*)
- dolore alle articolazioni

Effetti indesiderati non comuni
Possono riguardare **fino a 1 persona su 100**:
- battito cardiaco irregolare

Effetti indesiderati rari
Possono riguardare **fino a 1 persona su 1000:**

- reazioni allergiche
- battiti cardiaci accelerati (*tachicardia*)
- avvertire il battito cardiaco (*palpitazioni*)

Segnalazione di effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Relvar Ellipta

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità e non aprire il coperchio di laminato del vassoio fino al momento di inalare.

Una volta aperto il vassoio, l'inalatore può essere usato per 6 settimane, a partire dalla data di apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nello spazio apposito. La data deve essere apposta non appena l'inalatore sia stato estratto dal vassoio.

Se si conserva in frigorifero, **lasciare l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora** prima dell'uso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Relvar Ellipta
- I principi attivi sono fluticasone furoato e vilanterolo. Ogni singola inalazione fornisce una dose inalata (dose rilasciata dal boccaglio) di 92 o 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Relvar Ellipta e contenuto della confezione

Relvar Ellipta è una polvere bianca. Il dispositivo Ellipta è un inalatore di colore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi. È confezionato in un vassoio in laminato di alluminio con un coperchio rimovibile. Il vassoio contiene una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità nella confezione. Una volta aperto il coperchio del vassoio, buttare via l'essiccante - non mangiarlo o inalarlo. Il dispositivo non ha bisogno di essere conservato nel vassoio di alluminio laminato, una volta aperto.
L'inalatore contiene due strisce di alluminio laminato da 14 o 30 dosi. La confezione multipla contiene 3 inalatori x 30 dosi.

Istruzioni passo-passo

Che cosa è l'inalatore Ellipta?
Quando usa l'inalatore per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e prepararlo per l'uso in alcun modo particolare. È sufficiente seguire le istruzioni passo-passo.

L'inalatore è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata.

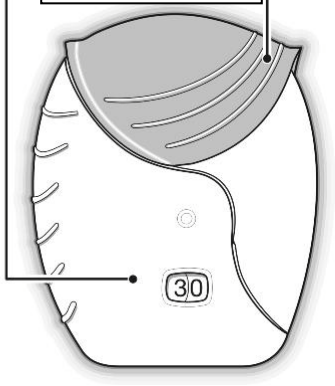
Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". **Non aprire fino a quando non si è pronti ad inalare una dose di medicinale**. Dopo aver aperto il vassoio, scrivere la data di "Eliminare entro" sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura.

1. Leggere di seguito prima di iniziare

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta.
La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata.
Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

Contadosi
Questo mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.
Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.
Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.
Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa.
Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0. Ora l'inalatore è vuoto.
Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

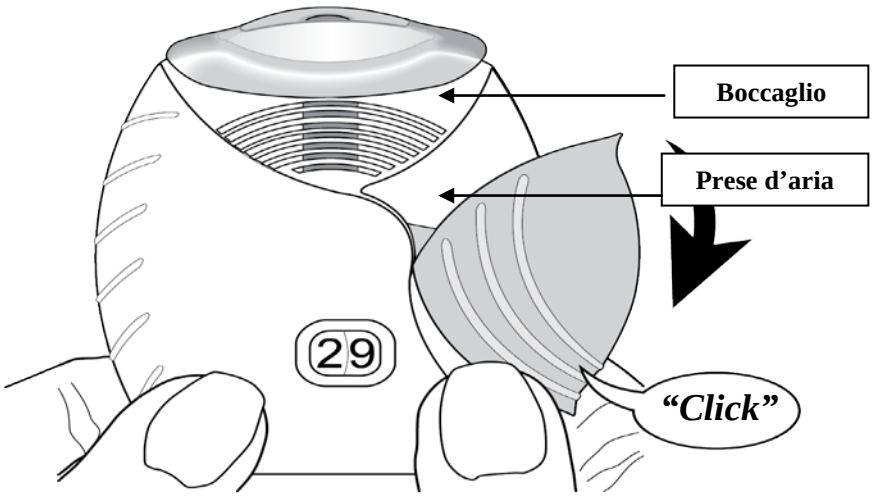
Coperchio
Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale



2. Preparare una dose

Aspettare ad aprire il coperchio fino a quando si è pronti ad assumere la dose. Non agitare l'inalatore.

- **Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un 'click'.**



Il medicinale è ora pronto per essere inalato.
Il contadosi effettua il conto alla rovescia di 1 per conferma.

- Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.

3. Inalare il medicinale

- **Con l'inalatore lontano dalla bocca espirare fino a che possibile**.
  Non espirare nell'inalatore.

- **Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso**.
  Non ostruire le prese d'aria con le dita.

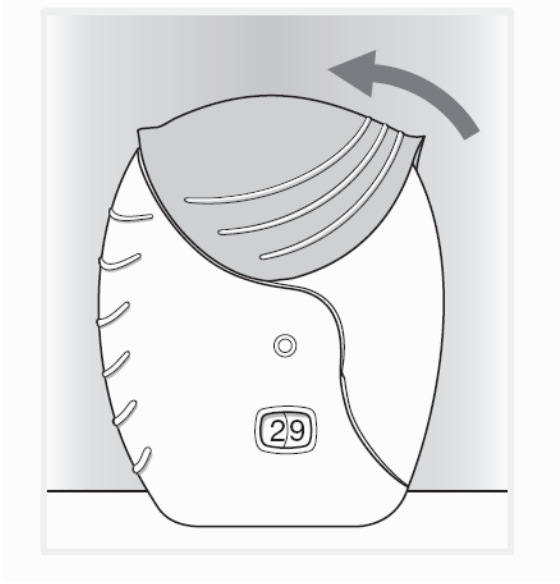
- **Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente. Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).**
- **Rimuovere l'inalatore dalla bocca.**
- **Espirare lentamente e delicatamente.**

Potrebbe essere possibile non avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

4. Chiudere l’inalatore e risciacquare la bocca se possibile

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un panno asciutto, prima di chiudere il coperchio.

- **Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio.**



- **Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore.**

  In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati come dolore alla bocca o alla gola.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Glaxo Group Limited,
980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex TW8 9GS.
Regno Unito

Produttore:
Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Lietuva
GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България
ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija
GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom
GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.